

# Upravljanje spolnim ciklusom i liječenje poremećaja spolnog ciklusa u ženki afričkog tvora (*Mustela putorius furo*)



Monika Jukić, Ivona Žura Žaja, J. Grizelj, M. Samardžija,  
D. Đuričić i S. Vince\*

## Uvod

Afrički tvor ili pitoma vretica je pripitomljeni mesojed iz porodice kuna (*Mustelidae*), prosječnog životnog vijeka od 6-10 godina, koji odmah pobuđuje pomisao na neugodan i bockav miris koji ispušta kada isprazni tekući sadržaj analnih žlijezda u svrhu dezorijentiranja napadača, a što se najčešće zbiva kada je u opasnosti ili u strahu. Budući da su to druželjubive i pitome životinje, tvor će rijetko bez razloga ispustiti neugodan miris. Znanstveno ime mu je *Mustela putorius furo*, a latinski prijevod imena opisuje njegove najznačajnije osobitosti (Lat. *Mustela* - jede miševe, *putorius* - smrdljivac i *furo* - lopov) (Quesenberry i Rosenthal, 2004.). Smrdljivac se odnosi na specifičan mošusni miris tvora. Lojne žlijezde u koži tvora izlučuju uljastu tvar, koja osim što ima mošusni miris koži daje masnoću, a krznu žučkastu boju. Budući da je funkcija lojnih žlijezda pod utjecajem spolnih hormona, miris je u mužjaka intenzivniji tijekom sezone parenja, a reducira se kastracijom (Ivey i Morrisay, 1999., Bixler i Ellis, 2004.).

Naziv lopov se odnosi na osobinu da svoj plijen skriva u prirodnom okolišu, odnosno njemu interesantne predmete osobito one intenzivnijeg mirisa ukoliko je držan kao kućni ljubimac. Zbog svoje druželjubivosti i zaigranosti s ljudima kohabirira stotinama godina. Smatra se da domaći tvor (*Mustela putorius furo*) potječe od domesticiranog europskog tvora (*Mustela putorius*). Prema povijesnim podatcima tvorovi su prvi put bili domesticirani u Egiptu, približno 4000 g. pr. Kr., gdje su se koristili za istrjebljivanje glodavca (Miwa i sur., 2009.). Tvorove su kasnije u Egiptu zamijenili mačkama koje su prilagodljivije na visoke temperature okoliša s obzirom na to da tvorovi u koži nemaju znojne žlijezde te ne mogu svoju tjelesnu temperaturu regulirati znojenjem. Današnji tvor vjerojatno potječe iz vremena prije 2000 godina kada su ih u Grčkoj i Rimu zbog njihovih lovačkih vještina i sposobnosti provlačenja i uvlačenja u podzemne jazbine te specifične građe tijela rabili za lov na glodavce i kuniće. U SAD je uvezen iz Europe prije 300 godina

Monika JUKIĆ, dr. med. vet., Hrvatska; dr. sc. Ivona ŽURA ŽAJA, dr. med. vet., postdoktorandica, dr. sc. Juraj GRIZELJ, dr. med. vet., izvanredni profesor, dr. sc. Marko SAMARDŽIJA, dr. med. vet., redoviti profesor, dr. sc. Silvijo VINCE\*, dr. med. vet., docent (dopisni autor, e-mail: svince@vef.hr), Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; dr. sc. Dražen ĐURIČIĆ, dr. med. vet., znanstveni savjetnik, Veterinarska stanica Đurđevac, Hrvatska

gdje je imao višestruku primjenu. Naime, tvor se između ostalog koristio i kao laboratorijska životinja u biomedicinskim istraživanjima humane influence, ali i drugih virusnih bolesti (Lee i sur., 1982.). Danas je treći najpopularniji ljubimac u SAD-u, odmah nakon pasa i mačaka (Bixler i Ellis, 2004.), a popularnost mu je porasla kada se spoznalo da kastracija reducira mošusni miris. Stoga su u SAD-u prisutna i najveća saznanja o tvorima bilo u medicinskom, znanstvenom ili komercijalnom smislu. Istovremeno je tvor češći pacijent u veterinarskim ambulancama i klinikama u Hrvatskoj pa se nametnula i potreba poznavanja osobitosti njegove anatomije, fiziologije i patologije (Žaja i sur., 2007.). Održavanje zdravija i kvalitete života ovog mesojeda od izuzetne je važnosti kako bi se održala postojanost njegove veze s čovjekom. Stoga je cilj ovoga rada upoznavanje doktora veterinarske medicine s anatomijom i fiziologijom reproduktivnog sustava tvorova s osobitim osvrtom na fiziologiju i patologiju spolnog ciklusa u ženki.

## Anatomija i fiziologija reproduktivnog sustava

U tvorova je izražen spolni dimorfizam u tjelesnoj masi i veličini. U pravilu su mužjaci od ženki ponekad i dvostruko veći. Punu tjelesnu masu tvor doseže u dobi od šest mjeseci pa je odrasli mužjak sa repom dug približno 50-60 cm i mase od 1,2-2 kg. Odrasle su ženke približno duge 30 cm i mase od 0,4-1 kg. Ženke imaju manju i šiljatiju glavu dok je ona u mužjaka puno šira. Tvorovi u tjelesnoj masi sezonski variraju. U jesen počinju skladištiti mast pa im se povećava količina potkožnog masnog tkiva koje u proljeće počinju gubiti. Stoga su varijacije u tjelesnoj masi od 30-40% (Bixler i Ellis, 2004.).

### Anatomija spolnog sustava

Jajnici su u ženki tvorova parni organi. Maternica ima dva duga roga i

kratko tijelo te jedan cerviks. Mužjak ima dva testisa smještena u mošnji. Dorzalno od uretre kod mužjaka se nalazi *os penis*. Oblika je slova „J“ i predstavlja koštano pojačanje spolnog uda. Uloga kosti je da se penis ukruti za penetraciju i moguću dilataciju cerviksa ženke (Fox i Marini, 2014.a).

### Spolna zrelost

Tvorovi postaju spolno zreli u dobi od 8-12 mjeseci. Na sjevernoj hemisferi pod utjecajem prirodnog, dnevnog svjetla mužjaci ulaze u sezonu parenja prvo proljeće nakon okota, odnosno u siječnju, a ženke u ožujku (Fox i Marini, 2014.b). U oba spola se intenzivira miris kože, krzna i mokraće, a krzno dobiva žučkastu nijansu s time da je to puno izraženije u mužjaka. Glavni simptom početka spolnog ciklusa ženke je edematozna stidnica.

Razina spolnih hormona ovisi o duljini dana i noći. Zimi, odnosno kada je tvor izložen tami dulje od 12 sati pojačano se izlučuje iz epifize hormon melatonin koji prouzroči supresiju gonadotropin-oslobađajućeg hormona (Engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) i inhibira luteinizirajući hormon (LH), stoga se tada ne izlučuju spolni hormoni i tvorovi su izvan sezone parenja (Lewington, 2007.).

Mušjacima koji su okoćeni u lipnju razvoj testisa započinje krajem prosinca, kada se produljivanjem dnevnog svjetla smanjeno stvara i izlučuje melatonin iz epifize, a pojačano se izlučuje LH. LH je odgovoran za povećavanje testisa i spolnu zrelost jer potiče sekreciju androgenih hormona koji potiču razvoj germinativnog epitela i lumena sjemenih kanalića te diobu Sertolijevih i Leydigovih (intersticijskih) stanica. Kao i ženke tako su i mužjaci plodni samo u proljeće i ljeto od ožujka do kraja srpnja, a od kolovoza do prosinca dolazi do smanjenja veličine testisa i intenziteta mirisa kože. Taj se ciklus tijekom cijeloga

života izmjenjuje. Mužjaci u sezonu parenja ulaze više od mjesec dana prije ženki. Izvan sezone parenja mužjaci se mogu držati zajedno, no u sezoni parenja postaju jako agresivni i dominantni (Fox i Marini, 2014.b). Mužjaci i ženke u sezoni parenja često uriniraju obilježavajući dvaj teritorij, a miris pojačavaju umaćući slaku s abdomena i bedara u vlastiti urin (Lewington, 2007.).

Ženke su sezonski poliestrične, a estrus im nastupa više od mjesec dana nakon razvoja testisa kod mužjaka, omogućujući im da postanu u potpunosti plodne prije parenja. Ženke ulaze u estrus krajem ožujka pod utjecajem estrogena, a karakterizira ga edematozna stidnica ružičaste boje (Fox i Marini, 2014.b).

### Spolni ciklus u ženke

Anestrus je razdoblje koje počinje skraćivanjem duljine dana, od kolovoza i traje do veljače te se u tom razdoblju tvorovi ne pare.

Proestrus počinje produljivanjem duljine dana i traje od dva do tri tjedna. Karakterizira ga krvarenje zbog ljuštenja sluznice maternice. U ovom razdoblju ženka ne dopušta kopulaciju (Aspinall i Cappello, 2015.).

Estrogen je odgovoran za vanjske znakove estrusa, razvoj endometrija, osjetljivost ženki te za promjene u vaginalnoj citologiji. Prvi dan kada je vidljivo da je vulva povećana i ružičaste boje te da se iz nje cijedi viskozna sluz smatra se prvim danom estrusa. Nakon 10-14 dana od početka estrusa na jajniku je dozrio najveći broj folikula i ženka je tada najplodnija. Zbog toga je parenje indicirano 10-14 dana od početka estrusa. Budući da ženka ima induciranu ovulaciju koja je potaknuta kopulacijom, odnosno pritiskom na cerviks, nakon parenja ovulacija nastupi za 30-40 sati. Umjetni pritisak poput pritiska tijekom kateterizacije isto će potaknuti ovulaciju kao i primjena humanog korionskog gonadotropina (Engl. *human chorionic*

*gonadotropin*, hCG) i GnRH (Fox i Marini, 2014.b). U slučaju da ne dođe do indukcije ovulacije zreli folikuli i njihove jajne stanice atreziraju bez obzira što se estrus nastavlja. Ženka će ovulirati samo u slučaju kopulacije na početku estrusa (Marshall, 1904.).

Ukoliko se ženka prilikom tjeranja ne spari, odnosno ovulira, razina estrogena se i dalje povećava, a nakon 6-8 tjedana visoke razine estrogena postaju toksične što može prouzročiti supresiju koštane srži s posljedičnim razvojem izražene aplastične anemije i upale urogenitalnih organa. Takvo se stanje naziva hiperestrogenizam i može trajati do 2 mjeseca, a ukoliko se ne liječi ishod može biti fatalan. Ukoliko se ženka pari u ranom razdoblju estrusa (prije 10. dana) nerijetko se razvije alopecija koja perzistira do pred kraj gravidnosti ili se okoti mali broj potomaka ili se razvije lažna gravidnost. Budući da je u estrusu stidnica (vulva) otvorena nerijetko se razvije cistitis i povremeno urolitijaza jer takvo stanje pogoduje ulasku bakterija do mokraćnog mjehura (Bell, 1997.).

Vaginalna se citologija uz pregled vulve isto tako koristi za određivanje razdoblja spolnog ciklusa. Citološki uzorci uzimaju se pomoću ispiranja vagine. Tupa pipeta se prilikom ulaska savije približno 1,0-1,5 cm u vaginu sve dok se ne osjeti mali otpor, tada se istisne 0,05-0,1 mL sterilne fiziološke otopine i nekoliko puta se aspirira. Za vrijeme proestrusa koji traje dva do tri tjedna postotak superficijalnih epitelnih stanica raste sukladno povećanju stidnice; ipak nema sigurnih znakova kada počinje proestrus. Superficijalne epitelne stanice za vrijeme trajanja estrusa čine više od 90% stanica. Te stanice su uglavnom keratinizirane i bez jezgre nakon 4 do 6 dana estrusa, a nakon koitusa broj im se smanjuje kao i veličina vulve. Za vrijeme trajanja anestrusa epitelne stanice čine iznad 30% od svih stanica (Fox i Marini, 2014.b). Neutrofili su često

nalaze u razmazu za vrijeme trajanja svih faza estrogenog ciklusa. Bakterije nisu uobičajen nalaz osim za vrijeme trajanja estrusa, kada su pridružene epitelnim stanicama. U vaginalnom citološkom nalazu u ženki s prolongiranim estrusom nalazimo brojne bakterije, neutrofile, stanični detritus i poneki eritrocit (Žaja, 2004.).

## Reprodukcija

### Parenje

Najbolje vrijeme za parenje je 10.-14. dan od pojave edematozne stidnice. Spolni je čin vrlo grub i glasan. Mužjak hvata ženku za šiju koja ostaje inertna i ne reagira te ju potom vuče za sobom. Parenje je učestalo i traje do tri sata. Idealno je ostaviti mužjaka i ženku 24 sata zajedno, a nije preporučljivo dulje od 48 sati (Lewington, 2007.). Spermiji preživljavaju u ženskom genitalnom sustavu od 36-48 sati, a ovulacija nastupi za 30-40 sati nakon koitusa. Stoga je najbolje da se parenje tvorova ponovi barem dva puta kako bi ženka sigurno ostala gravidna. Tri do četiri dana nakon parenja vulva se počinje smanjivati što traje oko 4 tjedna (Fox i Marini, 2014.b).

### Gravidnost

Ženka može ovulirati u prosjeku od 5-13 jajnih stanica. Dvanaest do trinaest dana nakon koitusa dolazi do implantacije trofoblasta. Placentacija kod tvorova je zonalna ili diskoidalna, a placenta je endoteliokorijalna. Nakon ovulacije poraste koncentracija progesterona u plazmi. Žuto tijelo izlučuje progesteron koji podržava gravidnosti. Gravidnost traje od 40-42 dana, a prosječno se okoti osam mladunaca (od 1-18). Gravidnost se može ustvrditi palpiranjem abdomena već 14. dana nakon oplodnje. Palpaciju je najbolje izvoditi dok životinja stoji, jer joj je takav položaj najugodniji zbog specifične strukture kralježnice.

Ultrazvučno se gravidnost može ustvrditi već 12. dan nakon parenja. Ženke imaju male mliječne žlijezde (obično osam sisa od 5-9), koje se povećaju neposredno pred porođaj. Ukoliko ženka ne ostane gravidna, a ovulira, često se razvije lažna gravidnost i traje od 40-42 dana. Estrus je nakon lažne gravidnosti nepredvidiv, a tijekom lažne gravidnosti može se razviti i piometra. Lažna gravidnost se može prekinuti injekcijom prostaglandina  $F_{2\alpha}$  (0,1 mL po ženki) (Fox i Marini, 2014.b).

### Porođaj

U pravilu ženke pri porođaju nemaju poteškoća, zbog više mladunaca i njihove male veličine. Porođaj obično traje nekoliko sati u intervalima između okota mladunaca, koji se rađaju u parovima. Pauza koja traje dulje od sat vremena može prouzročiti abnormalnosti na plodu, a ako se plod nalazi blizu cerviksa preporučuje se aplikacija 5 I.J. oksitocina *i.m.* kako bi se plod pokrenuo. Plodovi koji ostanu u maternici dulje od 43 dana umiru. Ženki koja ne pokazuje znakove da se priprema za porođaj 42. dan, a palpira se jedan ili dva ploda, potrebno je aplicirati 0,5-1 mL prostaglandina *i.m.* kako bi se porođaj potaknuo. Ukoliko se unutar 3 sata porođaj ne pokrene indicirano je aplicirati 3 I.J. oksitocina *i.m.*, a ako i to nije dostatno indiciran je carski rez koji se u tvorova izvodi vrlo jednostavno u inhalacijskoj anesteziji (Fox i Marini, 2014.b). Ženka nakon okota posteljice pojede, koje predstavljaju zamjenu za visokovrijednu prehranu, ali ne potiču mliječnost. Dojenje mladih ponekad počinje tek kad ženka završi porođaj svih mladunaca.

Okoćeni mladunci imaju masu približno od 8-10 grama, gluhi su, slijepi i gotovo bez dlake. Progledaju između trećeg i četvrtog tjedna života, a gluhi su do 32. dana. Tvorovi su prva tri tjedna života u potpunosti ovisni o majci, a od sise se odbijaju između 6. do 8. tjedna starosti. Nakon što mladunci navršše tri

tjedna važno ih je uzimati u ruke kako bi se socijalizirali te postali umiljati i povjerljivi (Quesenberry i Rosenthal, 2004.).

## Upravljanje spolnim ciklusom

Ženke će ostati u estrusu ukoliko ovulacija ne bude inducirana kopulacijom ili ako ne budu tretirane hormonima koji će izazvati ovulaciju. Postoji više metoda koje se koriste u kontroli spolnog ciklusa, a o tome koja će se metoda primijeniti ovisi o želji vlasnika, odnosno uzgajivača. Izbor se metode primjenjuje ovisno o tome želi li se postići gravidnost ili ne te postoji li rizik od razvoja estrusne toksikoze i uginuća ženki.

### Parenje na početku estrusa

Nakon 10-14 dana od početka estrusa na jajniku je dozrio najveći broj folikula i tada je ženka najplodnija. Zbog toga je parenje indicirano 10.-14. dana od početka estrusa.

### Kontrola svjetlosnog režima

Ukoliko se želi inducirati parenje u bilo koje doba godine, važno je upravljati svjetlošću na pravilan način. U vrijeme zimskog svjetlosnog režima (nestimulirajući fotoperiod) koji obuhvaća 8 sati svjetla i 16 sati tame, ženke u krvnoj plazmi imaju nisku razinu LH i estradiola. U vrijeme proljetnog svjetlosnog režima (stimulirajući fotoperiod) raste koncentracija LH i estradiola u krvnoj plazmi. Fluorescentne lampe mogu imitirati prirodno svjetlo. Indukcija estrusa se u skupini ženki postiže tako da se prvo oponaša zimsko razdoblje, a što podrazumijeva izlaganje nestimulirajućem fotoperiodu tijekom 6 tjedana kako bi se pouzdano potaknula seksualna aktivnost u mužjaka i ženki. Nakon toga ih se izlaže svjetlu određenog intenziteta tijekom 16 do 17 sati dnevno. Individualno je kako će brzo nastupiti estrus nakon primjene ove metode. Neke

ženke uđu u estrus za nekoliko dana, neke za 10 dana, a neke ne ulaze ni nakon 3 tjedna. Mužjaci i ženke se istodobno ne izlažu svjetlu jakog intenziteta, jer će u suprotno u istodobno odgovoriti na izlaganje svjetlu, odnosno mužjaci neće biti spremni za oplodnju. Stoga se mužjake ranije mora početi izlagati stimulirajućem fotoperiodu (Fox i Marini, 2014.b).

### Parenje s vazektomiranim mužjakom

Vazektomirani mužjaci ne mogu ejakulirati, ali mogu kopulirati pa se koriste za „prirodno“ prekidanje estrusa. Ova se metoda rijetko primjenjuje (Vinke i sur., 2008.).

### Kastracija

Kastracija se preporuča u dobi od 6-8 mjeseci ili u prva 2 tjedna estrusa (Kanca i sur., 2012.). Operacija je rizičnija što je ženka dulje u estrusu, jer se povećava koncentracija estrogena koja toksično djeluju na koštano srž, što ima za posljedicu anemiju, trombocitopeniju s posljedično teško zaustavljivim krvarenjima te sklonost infekcijama (Bell, 1997.).

### Kemijska kontracepcija

Kemijska kontracepcija omogućuje upravljanje spolnim ciklusom tvorova, a uključuje višekratnu potkožnu aplikaciju implantata tijekom života dok je životinja sedirana ili godišnjim aplikacijama hormonskih injekcija.

Najčešće se koriste implantati koji se apliciraju potkožno, a sadrže sintetski analog GnRH. Oni se sporo otpuštaju, a duljina djelovanja ovisi o dozi hormona i vremenu aplikacije. Osim kemijske kontracepcije primjena hormonskih implantata prevenira i razvoj tumora nadbubrežne žlijezde (Vinke i sur., 2008.).

Primjena hormonskih injekcija se preporuča nakon 10 ili više dana od edema stidnice, što prouzroči završetak estrusa za tjedan dana nakon primjene.

U te se svrhe koristi hCG u dozi od 100 I.J. po životinji *i.m.* ili GnRH u dozi od 20 µg po životinji *s.c.* ili *i.m.* Postupak se ponavlja kada ženka ponovo uđe u estrus, odnosno nakon 40 do 60 dana. Jednako tako, može se primjenjivati egzogeni folikulostimulirajući hormon (FSH) dva puta dnevno tijekom 10 dana (0,25 mg po aplikaciji), a deseti je dan nužno aplicirati hCG, koji će inducirati ovulaciju. Ukoliko se hormoni apliciraju ranije učinak neće biti zadovoljavajući. Ukoliko je ženka bila u estrusu dulje od 3 tjedna aplikacija hormona će inducirati ovulaciju, no zbog visoke koncentracije estrogena znaci estrusa se neće odmah povući. Nepredvidivo je kada će ženka nakon aplikacije hormona ponovo ući u estrus, a što ovisi o fotoperiodu, prehrani i trajanju estrusa prije aplikacije hormona (Bell, 1997.).

### **Kombinirana primjena kastracije i kemijske kontracepcije**

U kastriranih životinja koje ne pokazuju znakove bolesti nadbubrežne žlijezde mogu se koristiti implantati kao prevencija razvoja bolesti nadbubrežne žlijezde (Vinke i sur., 2008.).

## **Hormonalni poremećaji vezani uz spolni ciklus**

### **Hiperestrogenizam (perzistentni estrus, estrusna toksikoza)**

Hiperestrogenizam je stanje koje se najčešće zbiva u ženki koje nisu bile pripuštene tijekom estrusa te ulaze u produljeni estrus zbog nemogućnosti ovulacije koja je inducirana kopulacijom ili primjenom hormonskih injekcija (Hillyer, 1997.). Razina estrogena znatno se povećava u krvnoj plazmi ženke te tako prouzroči depresiju (hipoplaziju) koštane srži, a posljedično aplastičnu anemiju (Kociba i Caputo, 1981., Baumgartner i Juchem, 1987.). Rizik od razvoja hiperestrogeniz-

ma, odnosno uginuća postoji ako estrus traje dulje od mjesec dana i nije poduzeto liječenje ili prekid estrusa. U kastriranih ženki hiperestrogenizam može biti posljedica ostatka neuklonjenog jajnika ili tumora nadbubrežne žlijezde koji stvaraju estrogen (Johnson-Delaney, 1999., Carpenter i sur., 2001., Žaja, 2004.). Hematopoetski organi (koštana srž) ženki tvora kao i kuja jako su osjetljivi na visoke koncentracije estrogena (Sherrill i Gorham, 1985.). Estrogen u ženki s perzistentnim estrusom suprimira koštanu srž u proizvodnji mijeloidnih, eritroidnih i megakariocitnih staničnih linija što sprječava uobičajeno dijeljenje stanica pa je smanjen broj eritrocita, leukocita i trombocita. U približno 50% ženki koje su u produljenom estrusu dolazi do razvoja anemije, inapetencije, letargije te su podložnije razvoju infekcija i hemoragijama. Aplastična anemija se može razviti i zbog tumora nadbubrežne žlijezde zbog prekomjerne proizvodnje estrogena (Quesenberry i Rosenthal, 2004.).

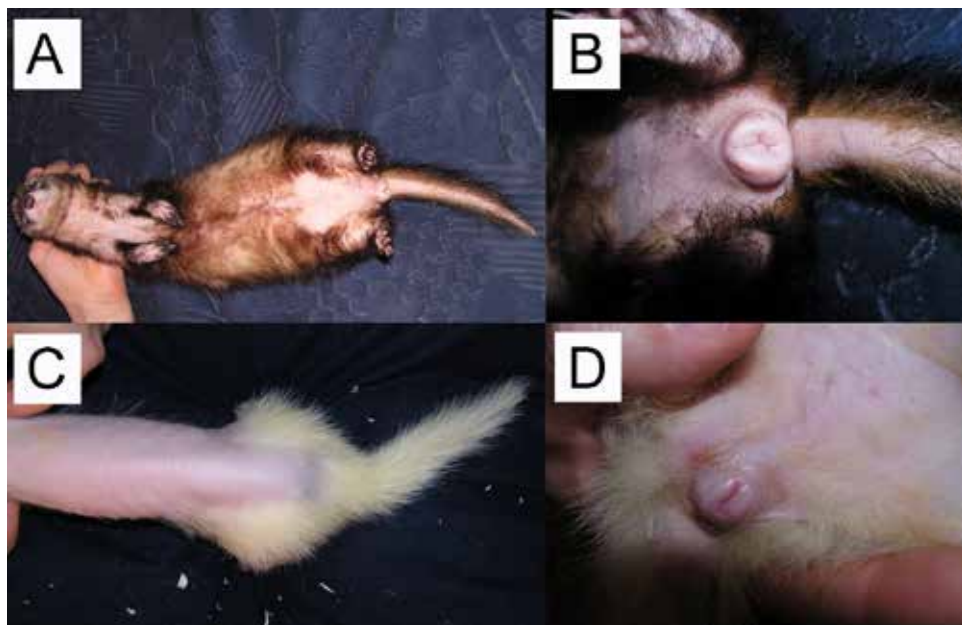
Klinički znaci supresije koštane srži su isprepleteni sa simptomima perzistentnog estrusa. Simptomi su bilateralno simetrična alopecija koja počinje na ventralnom dijelu abdomena i na bazi repa, povećana vulva, mukopurulentni iscjedak iz vagine (Slika 1.). Ženke su anoreksične i letargične uz učestale sekundarne bakterijske infekcije poput piometre, vaginitisa, bronhopneumonije, sistemske bakterijske infekcije, parezu stražnjih udova i melenu (Carpenter i sur., 2001.). Sluznice su blijede, a nerijetko se po koži, bukalnoj sluznici, konjuktivama nalaze petehije ili ekhimoze zbog koagulopatije. Posteriorana paraliza, ataksija i depresija nastaju zbog subduralnog hematoma u mozgu ili kralježničkoj moždini. Ženka ugiba od posljedica toksičnog djelovanja estrogena na stanice koštane srži ukoliko je u estrusu bila približno 2 mjeseca. U početku prolongiranog estrusa razvija se trombocitoza i neutrofilija,

a kasnije slijedi trombocitopenija, neutropenija, limfopenija, eozinopenija i normocitna normokromna ili makrocitna hipokromna anemija s hipocelularnom koštanom srži (Carpenter i sur., 2001.). Klinički se znaci pojavljuju kada hematokrit postane niži od 20%, a broj trombocita niži od 50 000/ $\mu$ L. Kada broj trombocita padne ispod 20 000/ $\mu$ L dolazi do hemoragija i uglavnom su uzrok smrti. Zbog granulocitopenije životinje su podložne razvoju infekcija. Sve ženke u produljenom estrusu razvijaju anemiju koja je u početku blaga normocitno normokromna, a s vremenom postaje makrocitno hipokromna. Kombinacija eritroidne hipoplazije i hemoragije uslijed trombocitopenije pogoduje razvoju i progresiji anemije. Koštanu srž tada čini samo 10-20% hematopoetskih stanica, dok ostatak čine adipociti, limfociti, retikulociti i makrofagi unutar kojih se nalazi hemosiderin (Quesenberry i Rosenthal, 2004.).

Tijekom razudbe se prvo uočava bljedilo tkiva i sluznica te hemoragije u različitim tkivima i organima. Koštana srž je svijetlosmeđe do blijedoružičaste boje. Subduralni hematomi i hematomijelia se mogu zapaziti u području cervikalnog, lumbalnog ili sakralnog dijela kralježnične moždine u životinja koje su razvile neurološke simptome. U maternici su česte promjene poput hidrometre i piometre koju često prouzroči *E. coli* te mukoidni do mukopurulentni vaginitis koji često prouzroči *Corynebacterium* spp. (Hillyer, 1997., Žaja, 2004.).

Najvažniji patohistološki nalaz je hipocelularna koštana srž što upućuje na nedostatak hematopoeze. Hemosideroza je najizraženija u jetri, slezeni, limfnim čvorovima i plućima. Uz hemosiderozu, jetra je zahvaćena lipidozom, odnosno masnom centrilobularnom degeneracijom (Baumgartner i Juchem, 1987.).

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike i hematoloških



**Slika 1.** Hiperestrogenizam u ženki tvorova. **A)** i **B)** prikaz slučaja- početak hiperestrogenizma; djelomična alopecija i otečena stidnica. **C)** i **D)** prikaz slučaja- uznapredovali hiperestrogenizam; generalizirana alopecija tijela i sukrvavi iscjedak iz otečene stidnice.

pretraga. Sekundarne bakterijske infekcije poput piometre i pneumonije, neurološki znaci mogu otežati dijagnosticiranje primarne bolesti (Quesenberry i Rosenthal, 2004.).

Liječenje je najčešće neuspješno zato što ženke budu predugo izložene toksičnom djelovanju estrogena u produljenom estrusu prije no što se zatraži pomoć veterinaru. U liječenju hiperestrogenizma najvažnije je ukloniti izvor endogenog estrogena, a to se može učiniti primjenom kemijskih sredstava, kirurški ili kombinacijom obaju metoda. Odabir metode ovisi o zdravstvenom stanju ženke koje je u korelaciji s duljinom trajanja estrusa. Ovarijohisterekтомija je najbrža metoda uklanjanja izvora estrogena, ali prije zahvata je životinju ukoliko ima hemodiluciju i trombocitopeniju potrebno stabilizirati. Upravo zbog toga je ovarijohisterekтомiju indicirano učiniti na početku estrusa (Kanca i sur., 2012.). Budući da tvorovi nemaju krvne grupe, tvor može primiti transfuziju više puta od istog donora bez razvoja neželjenih transfuzijskih reakcija. Transfuzija se primjenjuje ako je hematokrit niži od 25%, a ukoliko je niži od 15% potrebno je više transfuzija, a prognoza je tada nepovoljnija (Fox i Marini, 2014.c). Snižanje razine estrogena kemijskim medicinskim pripravcima je moguće ako estrogen nije povišen dulje od 4 tjedna, odnosno ako ženka ne pokazuje znakove tjeranja dulje od 4 tjedna i ako je hematokrit viši od 25%. Tada se primjenjuje 50-100 IJ. hCG po aplikaciji *i.m.* ili 20 µg GnRH po aplikaciji *i.m.* i to 10. ili više dana nakon početka estrusa (Quesenberry i Rosenthal, 2004.). Ovulacija će nastupiti za 30-40 sati nakon aplikacije, a vulva će se smanjiti unutar tjedan dana od primjene. Ukoliko ženka ostane u estrusu injekcija GnRH ili hCG se može ponoviti. Nerijetko višestruka primjena GnRH tijekom jednog ili više uzastopnih estrusa rezultira anafilaktičkim

šokom. Simptomi anafilaktičkog šoka su: tahikardija, tahipneja, cijanoza vidljivih sluznica, lateralno ležanje. U tom je slučaju indicirano primijeniti antihistaminike *s.c.* Potporna terapija uključuje rehidraciju, hranjenje iz ruke, primjenu kortikosteroida, anaboličkih steroida, vitamina B skupine, antibiotika i transfuzije krvi ukoliko je potrebno (Fox i Marini, 2014.c).

### Hiperadrenokorticism

Tvorovi su sklони endokrinopatijama. Neoplazije kore nadbubrežne žlijezde su druge po učestalosti neoplazije u tvorova. Najučestalije bolesti nadbubrežne žlijezde su adrenokortikalna hiperplazija, adenom i adenokarcinom (Fox i Marini, 2014.d,e). Hiperadrenokorticism u tvorova se razlikuje od onoga u pasa. U pasa hiperadrenokorticism najčešće nastaje zbog tumora hipofize, a u serumu je povišena razina kortizola i pozitivni su adrenokortikotropni hormonski i deksametazon supresijski testovi (Wheler i Kamieniecki, 1998.). Dok je u krvi tvorova povišena koncentracija estrogena i androgena (dihidroepiandrosteron sulfata, androstendiona, 17-hidroksiprogesterona i/ili estradiola), a uzrok je nepoznat. Smatra se da vrijeme kastracije ima veliku funkciju u razvoju bolesti (Fox i Marini, 2014.e). U SAD-u se tvorovi kastriraju sa 6 tjedana starosti i veća je pojavnost bolesti nadbubrežne žlijezde nego kod tvorova u Velikoj Britaniji koji se kastriraju kasnije. Tijekom embrionalnog razvoja gonade i nadbubrežne žlijezde razvijaju se u neposrednoj blizini i potječu iz urogenitalnog grebena. Tijekom migracije mala nakupina gonadnih stanica putuje zajedno s nadbubrežnom žlijezdom i ostaje ispod kapsule u *zona reticularis* nadbubrežne žlijezde (Quesenberry i Rosenthal, 2004.). Na tim se stanicama nalaze LH receptori koji su u zdravih tvorova nefunkcionalni. LH receptori se u zdravih tvorova nalaze i na stanicama teke u jajnicima i na Leydigovim stanicama u testisima jer se na njih



fiziološki veže LH. U kastriranih životinja preostaju LH receptori na maloj skupini stanica u kori nadbubrežnih žlijezda. Nakon kastracije LH i FSH stimuliraju stanice u kori nadbubrežnih žlijezda jer nije prisutna negativna povratna sprega između gonada (estradiola i testosterona) i hipotalamusa koji izlučuje GnRH. GnRH se nastavlja izlučivati i potiče hipofizu na izlučivanje FSH i LH. LH se veže za specifične receptore u kori nadbubrežnih žlijezda pa te stanice maligno alteriraju i izlučuju spolne hormone. Pozitivna korelacija između pojavnosti bolesti i vremena koje protekne od kastracije tvorova ukazuje da perzistentno povišena koncentracija gonadotropnih hormona (LH i FSH) u plazmi tvorova kastriranih prije puberteta ima ključnu funkciju u aktiviranju receptora i umnožavanju stanica (Shoemaker i sur., 2002.). Simptomi bolesti se pojavljuju u proljeće kada se produžuje dan i traju do kraja rasplodne sezone iako su životinja kastrirane. Zbog toga je potrebno dulje vrijeme kako bi simptomi postali izraženiji i kako bi se bolest dijagnosticirala.

Najučestaliji simptomi su bilateralno simetrična alopecija koja progredira, vulva povećana kao u estrusu, seromukozni iscjedak iz vagine te pruritus među lopaticama. Mužjaci imaju disuriju, odnosno otežano mokrenje zbog hiperplazije prostate koja pritišće uretru (Simone-Freilicher, 2008.). Zbog hiperestrogenizma koji se razvije dolazi do hiperplazije koštane srži i simptoma kao u slučaju perzistentnog estrusa.

Bolest se najčešće dijagnosticira u dobi od 5 godina, a prosječno su potrebne 4 godine kako bi se uočili simptomi bolesti i mogla postaviti dijagnoza. Ne postoji spolna predispozicija za hiperadrenokorticismam. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike, ultrazvučnog pregleda i histološki. Nadalje, dijagnoza se također može postaviti ako je povišena serumska koncentracija androstendiona, estradiola, 17-hidroksi-

progesterona i/ili dihidroepiandrosteron sulfata (Quesenberry i Rosenthal, 2004., Simone-Freilicher, 2008.).

Diferencijalno dijagnostički treba isključiti radi li se o nekastriranoj ženki koja je u estrusu ili o kastriranoj ženki kojoj je zaostao dio jajnika u trbušnoj šupljini, a to se može razlikovati od adrenokortikalne bolesti tako da se aplicira 100 I.J. hCG *i.m.* Primjenu je indicirano ponoviti za 7-10 dana. Ukoliko se radi o zaostalom jajniku vulva će se nakon primjene hCG smanjiti (Quesenberry i Rosenthal, 2004.).

Prvi izbor liječenja je adrenalektomija, a u 85% slučajeva je zahvaćena jedna nadbubrežna žlijezda. Ukoliko se učini unilateralna adrenalektomija, kontralateralna nadbubrežna žlijezda će s vremenom maligno alterirati. U terapiji medikamentima su najuspješniji GnRH analozi, koji se koriste u obliku sporo opušajućih implantata i apliciraju se potkožno (Fox i Marini, 2014.d). U nekastriranih životinja se koriste kao kemijska kontracepcija i istovremeno sprječavaju pojavu hiperadrenokorticismama, a u kastriranih životinja sprječavaju pojavu, odnosno usporavaju razvoj postojećeg tumora. Kontinuirano otpuštanje GnRH agonista inhibira pozitivnu povratnu spregu hipofiza-gonade pa onemogućava sintetiziranje i otpuštanje LH i FSH (Shoemaker i sur., 2002.).

## Sažetak

Ženke tvora su sezonski poliestrične. Hormon melatonin regulira početak rasplodne sezone u ožujku i završetak u kolovozu kada se dnevna svjetlost počinje skraćivati. Prvi znak estrusa u ženke je otečena stidnica ružičaste boje iz koje se cijedi viskozozan iscjedak. Budući da najveći broj folikula na jajnicima dozrije 10-14 dana od početka estrusa tada je indicirano parenje. Ovulacija je inducirana kopulacijom i nastupa nakon 30-40 sati. Osim kopulacije u indukciji ovulacije se mogu primijenjivati hormonske injekcije hCG ili GnRH 10 ili više dana od početka estrusa. Za primjenu hormon-

skih injekcija estrogen ne smije biti povišen dulje od 4 tjedna. Estrus se može prekinuti i ovariohisterektomijom u početku estrusa dok visoke razine estrogena ne počnu toksično djelovati na stanice koštane srži. Ukoliko se estrus ne prekine ni jednom od spomenutih metoda, folikuli i jajne stanice će atrezirati, a koncentracija estrogena će ostati visoka (hiperestrogenizam). Posljedica toksičnog djelovanja estrogena na stanice koštane srži su aplastična anemija, trombocitopenija i limfopenija. Ukoliko je hematokrit niži od 25% i ako je prisutna izrazita trombocitopenija indicirana je transfuzija krvi i primjena antibiotika u cilju stabilizacije zdravstvenog stanja životinje. Nakon stabilizacije, estrus se može prekinuti ovariohisterektomijom. Jedna od najučestalijih endokrinopatija u tvorova je bolest nadbubrežne žlijezde koja nastaje zbog adenoma, adenokarcinoma i adenokortikalne hiperplazije. Smatra se da postoji pozitivna korelacija između vremena proteklog od kastracije i pojave bolesti nadbubrežne žlijezde. Perzistentno visoka koncentracija gonadotropnih hormona (LH i FSH) u plazmi nakon kastracije tvorova prije puberteta ima ključnu funkciju u aktiviranju LH receptora u kori nadbubrežne žlijezde i umnažanju stanica. Posljedica navedenog je povišena serumska koncentracija androstendiona, estradiola, 17-hidroksiprogesterona i/ili dihidroepiandrosteron sulfata te se razvijaju simptomi kao u hiperestrogenizmu. S ciljem prevencije bolesti nadbubrežne žlijezde primjenjuju se sporootpuštajući implantati koji su sintetski GnRH agonisti. Oni se u nekastriranih životinja rabe i kao kemijska kontracepcija, a u kastriranih životinja sprječavaju/usporavaju razvoj postojećeg tumora. Ukoliko se razvije tumor nadbubrežne žlijezde može se učiniti i adrenalektomija.

**Ključne riječi:** ženke tvora, estrogen, anemija, ovariohisterektomija, bolesti nadbubrežne žlijezde

## Literatura

1. ASPINALL, V. and M. CAPPELLO (2015): Comparative anatomy and physiology. In: Aspinall, V. and M. Cappello : Introduction to veterinary anatomy and physiology textbook. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto: Elsevier Ltd. (178).
2. BAUMGARTNER, W. and R. JUCHEM (1987): Aplastic anemia in ferrets. Tierarztl. Prax. 15, 333-335.
3. BELL, J. A. (1997): Heat cycles in ferrets. <http://www.peteducation.com/article.cfm?c=11+2081&aid=545>. (02. ožujak 2016.)
4. BIXLER, H. and C. ELLIS (2004): Ferret care and husbandry. Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract. 7, 227-255.
5. CARPENTER, J. W., T. Y. MASHIMA and D. J. RUPIPER (2001): Exotic Animal Formulary. Philadelphia: W. B. Saunders.
6. FOX, J. G. and R. P. MARINI (2014a): Anatomy of the ferret. In: Evans, H. and A. N. Nguyen Quoc: Biology and diseases of the ferret. 3<sup>rd</sup> ed. Ames: Wiley Blackwell (62-65).
7. FOX, J. G. and R. P. MARINI (2014b): Growth and reproduction. In: Fox, J. G., J. A. Bell and R. Broome: Biology and diseases of the ferret. 3<sup>rd</sup> ed. Ames: Wiley Blackwell (187-202).
8. FOX, J. G. and R. P. MARINI (2014c): Diseases of the genitourinary system. In: Fox, J. G. and J. A. Bell: Biology and diseases of the ferret. 3<sup>rd</sup> ed. Ames: Wiley Blackwell (335-344).
9. FOX, J. G. and R. P. MARINI (2014d): Diseases of the endocrine system. In: Biology and diseases of the ferret. 3<sup>rd</sup> ed. (Fox, J. G., R. P. Marini, C. L. Miller). Ames: Wiley Blackwell, (377-386).
10. FOX, J. G. and R. P. MARINI (2014e): Neoplastic diseases. In: Fox, J. G., S. Muthupalani, M. Kiupel and B. Williams: Biology and diseases of the ferret. 3<sup>rd</sup> ed. Ames: Wiley Blackwell (591-594).
11. HILLYER, E. V. (1997): Urogenital diseases. In: Hillyer, E. V. and K. E. Quesenberry: Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery. Philadelphia: W. B. Saunders (44-52).
12. IVEY, E. and J. MORRISEY (1999): Ferrets. Examination and preventive medicine. Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract. 2, 471-494.
13. JOHNSON-DELANEY, C. (1999): Ferret adrenal disease: alternatives to surgery. Exotic DVM 1, 19-22.
14. KANCA, H., K. KARAKAŞ, A. G. BAYRAKTAROĞLU and O. O. ŞENEL (2012): Ovariohysterectomy in a domestic ferret (*Mustela putorius furo*). Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg. 59, 307-310.
15. KOCIBA, G. J. and C. A. CAPUTO (1981): Aplastic anemia associated with estrus in pet ferrets. J. Am. Vet. Med. Assoc. 178, 1293-1294.
16. LEE, E. L., W. E. MOORE and H. C. FRYER (1982): Haematological and serum chemistry profiles of ferrets (*Mustela putorius furo*). Lab. Anim. 16, 133-137.
17. LEWINGTON, J. H. (2007): Reproduction and genetics. In: Lewington J. H.: Ferret husbandry, medicine and surgery. 2<sup>nd</sup> ed. Edinburgh: Saunders Elsevier (86-107).
18. MARSHALL, F. H. A. (1904): The estrous cycle in the common ferret. J. Cell Sci. 323-346.
19. MIWA, Y., A. KUROSAWA, H. OGAWA, H. NAKAYAMA, H. SASAI and N. SASAKI (2009): Neoplastic diseases in ferrets in Japan: a questionnaire study for 2000 to 2005. J. Vet. Med. Sci. 71, 397-402.
20. QUESENBERRY, K. E. and K. L. ROSENTHAL (2004): Ferrets, rabbits and rodents - clinical medicine and surgery. 2<sup>nd</sup> ed. St. Louis: W. B. Saunders.

21. SCHOEMAKER, N. J., K. J. TEERDS, J. A. MOL, J. H. THIJSEEN and A. RIJNBEEK (2002): The role of luteinising hormone in the pathogenesis of hyperadrenocorticism in neutered ferrets. *Mol. Cell. Endocrinol.* 197, 117-125.
22. SHERRILL, A. and J. GORHAM (1985): Bone marrow hypoplasia associated with estrus in ferrets. *Lab. Anim. Sci.* 35, 280-286.
23. SIMONE-FREILICHER, E. (2008): Adrenal gland disease in ferrets. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 11, 125-137.
24. VINKE, C. M., R. VAN DEIJK, B. B. HOUX and N. J. SCHOEMAKER (2008): the effects of surgical and chemical castration on intermale aggressions, sexual behaviour and play behaviour in the male ferret (*Mustela putorius furo*). *Appl. Anim. Behav. Sci.* 115, 104-121.
25. WHEELER, S. L. and C. L. KAMIENIECKI (1998): Ferret adrenal – associated endocrinopathy. *Can. Vet. J.* 39, 175-176.
26. ŽAJA, I. (2004): Hiperestrogenizam u tvorica. 1. hrvatsko-slovenski simpozij o egzotičnim i divljim životinjama (Zagreb, 25.-27. studenoga). Zbornik radova. Zagreb (110-114).
27. ŽAJA, I., D. ŽUBČIĆ, Ž. ROMIĆ, D. GEREŠ and T. DRAGOJLOV (2007): Some biochemical indicators in the serum of clinically healthy Ferrets (*Mustela putorius furo*). XIII<sup>th</sup> European Fecava congress (Dubrovnik, 2007). Proceedings of abstracts. Zagreb (104).

## Management of the sexual cycle and treatment of sexual cycle disorders in female ferrets (*Mustela putorius furo*)

Monika JUKIĆ, DVM, Croatia; Ivona ŽURA ŽAJA, DVM, PhD, Research Assistant, Juraj GRIZELJ, DVM, PhD, Associate Professor, Marko SAMARDŽIJA, DVM, PhD, Full Professor, Silvijo VINCE, DVM, PhD, Assistant Professor, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, Croatia; Dražen ĐURIČIĆ, DVM, PhD, Scientific Advisor, Veterinary Practice Đurđevac, Croatia

Ferret females are seasonally polyoestrous animals. Melatonin secretion regulates the start of the breeding season in March and its completion in August, when the daylight begins to shorten. The first sign of oestrus in female is the swollen red vulva with thick white vaginal discharge. Since most ovarian follicles begin to mature 10 to 14 days after the beginning of oestrus, this is the best mating time. Ovulation is copulation-induced and occurs 30 to 40 hours later. In addition to copulation-induced ovulation, hormonal injections of hCG and GnRH can be used to induce ovulation. They are administered 10 or more days after the onset of oestrus. If the oestrogen concentration remains high for less than 4 weeks, oestrus can be terminated with the administration of hormonal injections. In the early stages, oestrus can be stopped by performing an ovariectomy when a high oestrogen concentration has not yet caused a toxic effect on bone marrow cells. If none of the above mentioned methods are applied, ovarian follicle and egg cell atresia will occur, and the oestrogen concentration will remain high (hyperoestrogenism). Oestrogen has a toxic effect on bone marrow cells, leading to aplastic anaemia, thrombocytopenia and lymphopenia. Blood transfusion and an-

tibiotics are indicated to stabilize the animal in cases when haematocrit is less than 25% and thrombocytopenia develops. After initial stabilization, oestrus can be terminated with ovariectomy. Ferrets have a tendency to develop endocrinopathies, most notably adrenal disease which includes adenoma, adenocarcinoma and adrenocortical hyperplasia. A positive correlation exists between the time of spaying and the occurrence of adrenal disease. Persistently high concentrations of plasma gonadotropins (LH and FSH) after spaying before puberty have the most important role in deactivating LH receptors in the adrenal cortex and in cell multiplication. This causes a spike in androstendione, oestradiol, 17-hydroxyprogesterone and/or dihydroepiandrosteron sulphate concentrations. The condition manifests similar to hyperoestrogenism. In order to prevent adrenal disease, slow release GnRH-agonists implants are used. With unsplayed animals, they can be used as a medical castration tool, while in spayed animals, they can prevent or slow the growth of an existing tumour. If a tumour occurs, adrenalectomy can be performed.

**Key words:** ferret females, estrogen, anemia, ovariectomy, adrenal diseases